

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-230014

(43)Date of publication of application : 02.09.1998

(51)Int.Cl.

A61M 1/34

(21)Application number : 09-048593

(71)Applicant : ASAHI MEDICAL CO LTD

(22)Date of filing : 18.02.1997

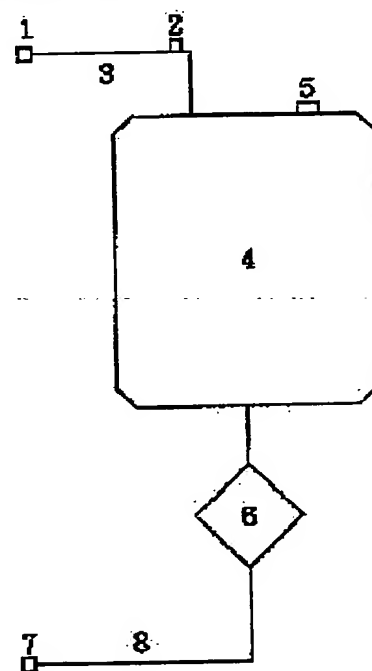
(72)Inventor : ISHIZAKI AKIRA  
KAWAMURA AKIO  
SHIZUME YASUMASA  
TAKENAKA YOSHINORI

## (54) WHITE CELL REMOVING DEVICE AND WHITE CELL REMOVING METHOD

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method and device for removing white cells in blood by introducing the blood taken outside the body into a white cell remover without using a special blood transportation device (blood pump, etc.).

SOLUTION: The blood is introduced from a blood introducing circuit 3 having a connection port to a physiological soln.-contg. vessel and after the blood is once stored in a blood storage vessel 4 having a connection port to an anticoagulating agent-containing vessel, the blood is passed to the white cell remover 6. The blood from which the white cells are removed is obtd. from a blood leading-out circuit 8. The blood storage vessel 4 which has the connection port 5 to the blood introducing circuit 3 having the connection port 2 to the physiological soln.-contg. vessel and the anticoagulating agent-containing vessel and is connected to the blood introducing circuit 3 and the white cell remover 6 which has the blood leading-out circuit 8 are connected by a connecting pipe.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-230014

(43) 公開日 平成10年(1998) 9月2日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 M 1/34

識別記号

5 0 1

F I

A 6 1 M 1/34

5 0 1

審査請求 未請求 請求項の数2 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号

特願平9-48593

(22) 出願日

平成9年(1997) 2月18日

(71) 出願人 000116806

旭メディカル株式会社

東京都千代田区神田美土代町9番地1

(72) 発明者 石崎 彰

札幌市白石区東札幌6条6-5-1 札幌

北極病院内

(72) 発明者 川村 明夫

札幌市白石区東札幌6条6-5-1 札幌

北極病院内

(72) 発明者 鎮目 泰正

東京都千代田区内幸町1丁目1番1号 旭

メディカル株式会社内

(74) 代理人 弁理士 佐々木 俊哲

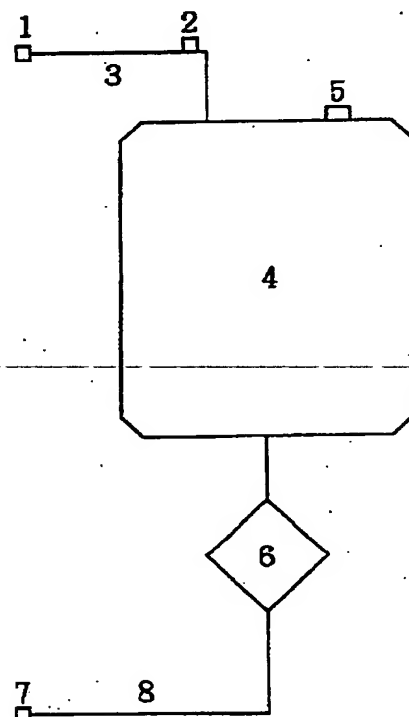
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 白血球除去装置及び白血球除去方法

(57) 【要約】

【課題】 体外に取り出された血液を特殊な血液輸送装置（血液ポンプ等）を用いずに白血球除去器に導入し、血液中の白血球を除去する方法及び装置を提供する。

【解決手段】 生理的溶液入り容器との接続口を有する血液導入回路から血液を導入して、抗凝固剤入り容器との接続口を有する血液貯留容器に一旦血液を貯留した後、該血液を白血球除去器に流し、血液導出回路から白血球を除去された血液を得ることを特徴とする白血球除去方法。生理的溶液入り容器との接続口2を有する血液導入回路3と、抗凝固剤入り容器との接続口5を有し、かつ血液導入回路3に接続された血液貯留容器4と、血液導出回路8を有する白血球除去器6が、接続管によって接続されてなる白血球除去装置。



**【特許請求の範囲】**

**【請求項1】** 生理的溶液入り容器との接続口を有する血液導入回路から血液を導入して、抗凝固剤入り容器との接続口を有する血液貯留容器に一旦血液を貯留した後、該血液を白血球除去器に流し、血液導出回路から白血球を除去された血液を得ることを特徴とする白血球除去方法。

**【請求項2】** 生理的溶液入り容器との接続口を有する血液導入回路と、抗凝固剤入り容器との接続口を有し、かつ血液導入回路に接続された血液貯留容器と、血液導出回路を有する白血球除去器が、接続管によって接続されてなる白血球除去装置。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

**【発明の属する技術分野】** 本発明は、体外に取り出された血液を特殊な血液輸送装置を用いずに白血球除去装置に導入し、血液中の白血球を除去するための白血球除去方法及び白血球除去装置に関する。

**【0002】**

**【従来の技術】** 体外循環療法で血液中の白血球を除去する方法には、フィルターや吸着材を用いる方法と遠心分離による方法がある。フィルターや吸着材を用いる場合は、少なくとも血液ポンプが用いられ、操作中の継続的なモニターが必要となり病院スタッフの負担であった。また、血液ポンプを使用することによって連続的かつ、強制的に血液を処理するので、患者に負担がかからないように配慮する必要があった。また、遠心分離には煩雑な遠心分離装置が用いられるが装置が高価で、しかも複雑な操作が必要なことから広くは普及していない。

**【0003】**

**【発明が解決しようとする課題】** 本発明は、体外に取り出された血液中の白血球を除去する際に、複雑な操作を必要とする血液輸送装置を用いず、かつ、簡便に白血球除去操作を行うことが可能な白血球除去方法及び白血球除去装置を提供することを課題としている。

**【0004】**

**【課題を解決するための手段】** 本発明者らは、上記課題を解決することを目的に鋭意研究した結果、体外に取り出された血液を一旦血液貯留容器に貯留した後白血球除去器に流すことにより、血液輸送装置を用いなくても白血球を除去された血液を得ることができ、従来技術の問題点の解決できることを見出し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は、生理的溶液入り容器との接続口を有する血液導入回路から血液を導入して、抗凝固剤入り容器との接続口を有する血液貯留容器に一旦血液を貯留した後、該血液を白血球除去器に流し、血液導出回路から白血球を除去された血液を得ることを特徴とする白

血液導出回路を有する白血球除去器が、接続管によって接続されてなる白血球除去装置である。

**【0005】**

**【発明の実施の形態】** 以下、本発明を更に詳細に説明する。本発明を構成する血液導入回路及び血液貯留容器と白血球除去器を接続する接続管とは、体外循環で一般的に用いられる塩化ビニールやシリコン製のチューブを代表例とするチューブを言う。血液導入回路の上流はカニューレ、採血針等と接続できる接続部を有し、下流は血液貯留容器と接続される。更に血液導入回路途中には生理的溶液入り容器との接続口を有する。また、生理的溶液入り容器との接続口とカニューレ、採血針等との接続部の分岐部分には三方活栓が接続されていることが好ましい。三方活栓を用い、血液導出回路の血液導出部を接続することにより白血球除去装置の血液導出入口の一本化が可能となる。血液導入回路及び血液貯留容器と白血球除去器を接続する接続管に使用されるチューブの内径は2～4mmで、外径は5～7mmとすることが望ましい。

**【0006】** 本発明の大きな特徴の1つは、血液貯留容器に一時的に全血を貯留し返血しないことにある。血液貯留容器には抗凝固剤入り容器との接続口が設けられ、抗凝固剤入り容器はチューブにて接続し、そのチューブを開閉し、必要量を適宜注入することができる。抗凝固剤の注入は落差を利用することができ、装置も不要であり、かつ血液成分の品質、安全性、保全性に寄与するシステムの閉鎖性を完全にすることができる。本発明で言う血液貯留容器とは、血液を一旦貯留するための容器を言い、可撓性バッグを使用することが好ましい。更に血液貯留容器の容量は、100～500mlであることが好ましい。

**【0007】** 本発明で言う抗凝固剤は、例示すると通常の採血に用いられている抗凝固剤としてクエン酸系のACD-A液やCPD液などが挙げられる。また、上記抗凝固剤以外に体外循環療法で一般に使用されているヘパリン、低分子ヘパリン、メシル酸ナファモスタット、メシル酸ガベキサート等も用いことができる。この中でメシル酸ナファモスタットの場合は粉末状であり、使用する場合は5ml～20mlの5%ブドウ糖水溶液で溶解した後用いられることが多い。以上の抗凝固剤を注入する場合、血液と液比が1:15～1:5の範囲で用いられるACD-A液以外の抗凝固剤は、血液との液比が1:3000～1:1000程度と血液比が高いので血液との十分な混合が容易ではない。本発明の装置においては抗凝固剤をあらかじめ生理的溶液で希釈してから注入することで装置の目詰まりを抑制し安全に施行することが可能となる。目詰まりの抑制から考えて、抗凝固剤

とが望ましい。

【0008】本発明で言う白血球除去器とは、血液中の白血球を除去する手段であり、白血球を捕捉し、赤血球や血漿中の有用蛋白成分を捕捉し難い白血球除去手段を言う。好ましい例としては5 $\mu$ m前後の平均直径を有する繊維塊、好ましくは不織布からなるフィルター材を主構成要素として血液の導入口及び導出口を有する容器内に0.05～0.5g/cm<sup>3</sup>程度の高密度で充填したもの、平均孔径が数 $\mu$ m程度のスポンジ様多孔質体を主構成要素として上記容器内に充填したもの、あるいは数百 $\mu$ m～数mm程度の微粒子（ビーズ）を上記容器内に充填してなるもの等が挙げられる。いずれにせよ、処理前の血液中の白血球を少なくとも30%以上、好ましくは50%以上、更に好ましくは90%以上捕捉できるフィルターであることが必要である。

【0009】また、本発明の白血球除去器を構成する白血球除去手段は、材質としてポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート及びポリオキシエチレンテレフタレート等のポリエステル、ポリアクリロニトリル、ポリアミド、芳香族ポリアミド、ポリスチレン及びその誘導体、ポリエチレン、ポリプロピレン、及びポリブデン等のポリオレフィン、メチルメタクリレート、及びエチルメタクリレート等のメタクリル酸エステル誘導体を重合して得られる高分子化合物、メチルアクリレート、及びエチルアクリレート等のアクリル酸エステル誘導体を重合して得られる高分子化合物、ポリトリフルオロクロロエチレン、ポリビニルホルマール、ポリスルホン、ポリウレタン、ポリビニルアセタール、ポリカーボネート等の合成高分子化合物で、上記高分子化合物の単量体の単独重合体、共重合体、ブロック共重合体及び上記高分子化合物のブレンド及びアロイ化したものや、セルロース及び／またはその誘導体等の再生繊維及び上記に示した合成高分子化合物とのブレンド、アロイ化した物が例示できる。また、白血球除去手段として用いられる繊維集合体としては、不織布が好ましく、繊維直径は5 $\mu$ m以下、好ましくは3 $\mu$ m以下であることが望ましい。上記の中で、特にポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリオキシエチレンテレフタレートなどのポリエステル系合成高分子材料が、不織布の成形性や、得られる不織布の繊維径、繊維によって形成される細孔状態等を制御しやすく、除去対象白血球に合わせた最適な白血球除去手段の製造が可能で好ましい。更にこのポリエステル系合成高分子材料は、血液の濡れ性の点でも好ましい。

【0010】繊維集合体に、種々の低分子量、高分子量の化合物を共有結合、イオン結合、放射線やプラズマによるグラフト法、物理吸着、包埋あるいは繊維表面への沈殿不溶化等あらゆる公知の方法を用いて固定して用いることもできる。例えば、高分子化合物やその単量体を放射線あるいはプラズマ等を用いてグラフト重合したり

共有結合するなどの公知の方法により表面改質（特開平1-249063、特開平3-502094）を施した繊維が知られている。表面改質に用いられる単量体及び高分子化合物の例として、メタクリル酸、アクリル酸、2-メタクリロイルオキシエチルコハク酸、モノ（2-アクリロイルオキシエチル）アシッドフォスフェート、2-スルホエチルメタクリレート、2-メタクリロイルオキシエチルフタル酸、等のアクリル酸もしくはメタクリル酸誘導体や、p-スチレンスルホン酸、p-ビニル安息香酸等のスチレン誘導体、ビニルフェノール等のフェノール誘導体、アリルスルホン酸ナトリウム等のアリル化合物等の各種ビニルモノマー、アセチレン誘導体、トリオキサン誘導体等の陰性基を有する単量体を重合して得られる高分子化合物、また上記の単量体と重合性官能基、好ましくはビニル基または、アセチレン基を有する、例えば、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、2-ヒドロキシエチルアクリレート、1,2-ジヒドロキシエチルメタクリレート、メトキシトリエチレングリコールメタクリレート、メトキシノナエチレングリコールメタクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、メチルアクリレート、エチルアクリレート等のアクリル酸エステル及びメタクリル酸エステル誘導体、スチレン及びその誘導体等の中性の単量体、N,N-ジエチルアミノエチルメタクリレート、N,N-ジメチルアミノエチルメタクリレート、N,N-ジエチルアミノエチルメタクリレート、N,N-ジメチルアミノエチルアクリレート等のカチオン性の単量体との共重合体、ブロック重合体として得られる高分子化合物あるいはオリゴマー等の合成化合物等で例示できるが、特にビニルモノマーを重合して得られる高分子化合物が重合性が高く、入手も容易であるため好ましい。上記の表面修飾を行う繊維の中で、特にポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリオキシエチレンテレフタレートなどのポリエステル系合成高分子材料が、グラフト及びコート等の表面修飾性に優れている点で特に好ましい。

【0011】繊維集合体を充填する容器外形としては、血液の入口と出口を有する容器であれば特に限定はないが、敢えて例を挙げると、繊維集合体を積層状に充填できる公知の容器や、円柱状、円板状、三角柱状、四角柱状、六角柱状、八角柱状、等の角柱状容器に、更に繊維集合体を円筒状に巻きこれを充填できる容器、または、血液の流れが円筒の外周より入り内側へと流れ、最も内側に集まり血液流出口より出ることの特徴とする容器等が良好な形状となる。

【0012】本発明で体外に取り出された血液中の白血球を除去する方法は、落差によって間歇的に行うことができる。まず体外に取り出された血液を白血球除去装置の血液導入接続口1より導入する。その際に図1中の血液貯留装置4と白血球除去器6の間をクランプし、血液

導入接続口より血液貯留容器の位置が低くなるような位置関係とする。血液貯留容器4に血液を100～500 mlの範囲で貯留し、あらかじめ、あるいは同時に、あらかじめ接続した抗凝固剤入り容器から必要量の抗凝固剤を注入する。所定の血液を貯留したら血液導入回路3の生理的溶液入り容器接続口2と血液導入接続口1の間をクランプして血液の導入を一時中断する。血液導入回路のクランプ位置は生理的溶液入り容器接続口寄りが見ましい。血液導入接続口から生理的溶液入り容器接続口までに含まれる血液は、放置と共に凝固する恐れがあるので接続した生理的溶液を血液導入接続口方向に向かって流し、血液を押し出す。血液を押し出し終えたら生理的溶液の注入を一時中断する。次に血液貯留容器に貯留した血液中の白血球の除去を行う。本方法も落差を利用する場合は、白血球除去器の血液出口に接続された血液回路の血液導出口より血液貯留容器の位置が高くなるような位置関係とする。血液中の白血球を除去する際の血液流量は、落差を適正にすることにより最適化することができ、血液ポンプ等の特別な装置を使用しなくても白血球除去効率を高めることができる。上記の白血球除去装置を血液の体外循環で使用する場合には、点滴にて返血することが予想され、血液導出回路の途中にドリップチャンパーが設けられていることが望ましい。また、上記の説明にはあらかじめ生理的溶液等による洗浄・プライミングの操作は無いが場合によって必要とされるケースもある。

#### 【0013】

【実施例】以下本発明の実施例を示すが、本発明はこれに限定されるものではない。

【実施例1】体外に取り出された血液中の白血球を血液ポンプ等の特殊な装置を用いずに除去する目的で図1に示すような白血球除去装置を作成した。血液導入及び導出回路には、塩化ビニル製のチューブを使用し、その内径は3.2 mmで外径は6.0 mmとした。また、回路長は血液導入及び導出回路ともに1 mとした。白血球除去器6の濾材としてA、B、C、D、E、Fのポリエステル不織布を血液導入口から血液導出口に向かってA、B、C、D、E、Fの順に積層したものをを用いた。濾材Aとしては、平均繊維直径 $3.3\mu\text{m}$ 、目付 $50\text{g}/\text{m}^2$ 、嵩高0.22 mmのものを4枚、濾材Bとしては、平均繊維直径 $12\mu\text{m}$ 、目付 $30\text{g}/\text{m}^2$ 、嵩高0.21 mmのものを4枚、濾材Cとしては、平均繊維直径 $12\mu\text{m}$ 、目付 $100\text{g}/\text{m}^2$ 、嵩高0.47 mmのものを2枚、濾材Dとしては、平均繊維直径 $2.3\mu\text{m}$ 、目付 $60\text{g}/\text{m}^2$ 、嵩高0.3 mmのものを2枚、濾材Eとしては、平均繊維直径 $1.8\mu\text{m}$ 、目付 $66\text{g}/\text{m}^2$ 、嵩高0.4 mmのものを2枚、濾材Fとしては、平均繊維直径 $1.3\mu\text{m}$ 、目付 $40\text{g}/\text{m}^2$ 、嵩高0.235 mmのものを6枚積層して用い、外径が縦 $105\times$ 横 $105\times$ 厚さ $14\text{ (mm)}$ の血液導入口及び導

出口を有するスチレン・ブタジエン共重合体容器有効濾過面積に充填した。また、上記白血球除去器に血液導入及び導出回路、血液貯留容器4としての血液バッグを接続し、血液導入回路途中に生理食塩液入りバッグをまた血液バッグに抗凝固剤入りボトルをそれぞれチューブで接続した。抗凝固剤にはヘパリン1000単位を100 mlの生理食塩液で希釈したものを使用した。まず初めに血液バッグ4と白血球除去器6の間をクランプし血液導入回路から血液を250 ml 落差にて導入し、同時にヘパリン加生理食塩液25 mlを血液バッグに流した。血液バッグに所定量の血液とヘパリン加生理的溶液が貯留されたら血液導入を一時中断し、生理食塩液入り容器のクランプを外して血液導入回路中の血液を洗い流した。次いで血液バッグと白血球除去器間のクランプを解放し、白血球除去操作を実施した。この時落差にて処理を行うため血液バッグ4は白血球除去器6及び血液導出回路8よりも高い位置にくるように保持した。血液の流速は約 $20\text{ ml}/\text{分}$ で1回の処理時間は約12分であった。上記の操作を合計4回繰り返して総処理量を1 Lとした。白血球除去器の血液導入口及び導出口前後の白血球除去率は、250 ml 時点で99%で1 L処理時点で96%と高い除去率を示した。また、総処理時間は、約80分程度であった。

#### 【0014】

【実施例2】図2に示す白血球除去装置を作成して血液の処理を行った。まず、操作を簡便に行うために図2中に示すように血液導入回路3中と血液貯留容器4と白血球除去器6の間にロバートクランプ12及び13を設け、血液導出回路8に白血球除去器6に近い順序でドリップチャンパー14、急速グリッ15、ローラークランプ16を設けた。処置を行う前に血液導入回路3中及び血液貯留容器4と白血球除去器6間のロバートクランプ12及び13を閉じ、血液プール17にカニューレ18を設けて白血球除去装置の血液導入回路3を接続した。血液貯留容器4の高さは、カニューレ18より低くなるように位置を固定した。血液導入回路3中のロバートクランプ12を開き血液貯留容器4に血液を200 ml 導入した。同時にヘパリン加生理食塩液入り容器10のクランプを解放して希釈されたヘパリンを20 ml 血液貯留容器4に注入した。また、血液導入回路3に接続した生理食塩液9を血液プール側に流し、血液導入回路3内の血液を血液プール17に返血した。次に血液導出回路8のローラークランプ16を解放し、急速グリッ15を使用して血液中の白血球を除去した。急速グリッ15を使用したことで血液処理中の血液流速は、約 $25\text{ ml}/\text{分}$ で血液処理が可能であった。白血球を除去した血液の血液プール17への返血は、血液導入回路3中に三方活栓11を設け血液導出回路8を接続し、三方活栓11を切り替えることで血液導入と同一のカニューレ18より返血した。以上の操作を7回繰り返して、血液

200ml処理ごとに白血球除去器6の前後の血液をサンプリングして白血球除去率を測定した。200ml処理時点の白血球除去率は約98%で1400ml処理時点では90%と高い白血球除去率を示した。尚、全行程で要した時間は1時間20分であった。

# 【0015】

【発明の効果】本発明の白血球除去方法及び白血球除去装置を用いることにより血液ポンプ等の複雑な装置を使わなくても、血液中の白血球除去が可能となったので継続的なモニターが不要となり、病院スタッフの負担が軽減された。また、落差にて処理を行う場合は患者の循環系の負担を軽減することが可能となる。

## 【図面の簡単な説明】

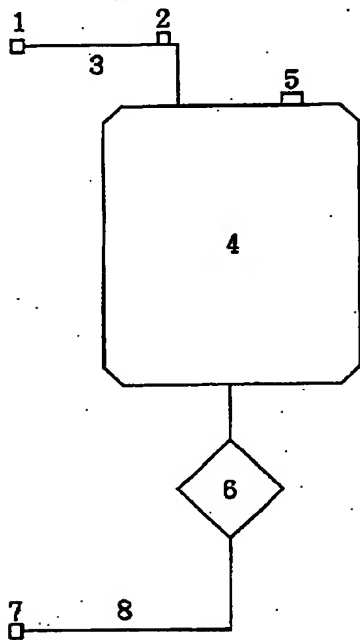
【図1】実施例1において使用した本発明装置の1例を示す図である。

【図2】実施例2において使用した本発明装置の1例を示す図である。

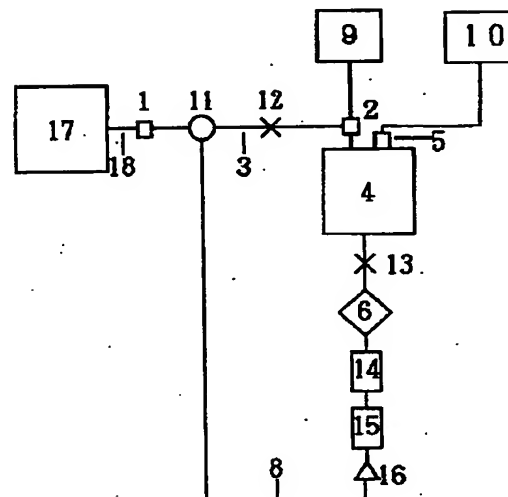
## 【符号の説明】

- 1 血液導入接続口
- 2 生理的溶液入り容器接続口
- 3 血液導入回路
- 4 血液貯留容器
- 5 抗凝固剤入り容器接続口
- 6 白血球除去器
- 7 血液導出接続口
- 8 血液導出回路
- 9 生理的溶液入り容器
- 10 抗凝固剤入り容器
- 11 三方活栓
- 12 ロバートクランプ
- 13 ロバートクランプ
- 14 ドリップチャンバー
- 15 急速グリッパ
- 16 ローラークランプ
- 17 血液プール
- 18 カニューレ

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(72)発明者 竹中 良則  
東京都千代田区内幸町1丁目1番1号 旭  
メディカル株式会社内